

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1941

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Odette LEAU

née le 17 juillet 1910 à Paris

395

LES
IMMUNISINES
extraites du Sérum
D'ANCIENS ROUGEOLEUX

**Leur utilisation pour la prévention
et l'atténuation de la rougeole**

Président : M. DEBRÉ, Professeur

IMPRIMERIE PICHOT
11, Rue Rougemont
PARIS
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1941

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR
Odette LEAU

née le 17 juillet 1910 à Paris

LES
IMMUNISINES
extraites du Sérum
D'ANCIENS ROUGEOLEUX
Leur utilisation pour la prévention
et l'atténuation de la rougeole

Président : M. DEBRÉ, Professeur

IMPRIMERIE PICHOT
11, Rue Rougemont
PARIS
1941



I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	HENRI BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	N...
	HARVIER.
	CATHALA.
	Robert DEBRÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	MONDOR.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	CADENAT.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	PORTES.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LÉPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	CLOVIS VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BERNARD (Etienne) . .	Pathologie médicale.	JOANNON	Hygiène.
BESANÇON (Justin) . . .	Hydrologie.	LACOMME	Obstétrique.
BONNET	Bactériologie.	LANTUÉJOUL	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENÈGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger) . .	Urologie.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophthalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.	JAYLE	Chimie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	LE LORIER	Obstétrique.
GUÉNIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.
		PIEDELIEVRE	Méd. légale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE . .		BASSET	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL	Clinique médicale.	DE GAUDART	Clinique chirurgicale.
CHEVALLIER . . .		D'ALLAINES	
LAROCHE (G.) . .		MOULONGUET	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	Clinique obstétricale.		
VIGNES			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Radiologie clinique.
LEDoux-LEBARD	Stomatologie.
	Puériculture.
DECHAUME	Education physique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS

A mon PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Robert DEBRE,

Membre de l'Académie de Médecine.

Professeur de clinique des maladies des enfants.

Médecin des hôpitaux.

*Qui a bien voulu nous confier le sujet
de cette thèse et qui nous a fait le
grand honneur d'en accepter la pré-
sidence.*

A Monsieur le Professeur agrégé Henri BONNET,
Chef des travaux de Bactériologie à la Faculté de
Médecine.

*L'Ami de notre famille dont la bienveil-
lance à notre égard ne s'est jamais
démentie et qui n'a cessé de nous pro-
diguer ses conseils éclairés.*

A Monsieur PIETTRE,

Docteur es-sciences.

Directeur de l'Institut International du Froid.

*Qui a bien voulu nous guider lui-même
à son laboratoire, dans la mise en pra-
tique de sa technique et nous a cons-
amment conseillé dans l'exécution de
ce travail.*

A Monsieur le Professeur FREUNDLER,
Professeur honoraire à la Faculté des Sciences.

*dont la bonté a été pour nous une aide
précieuse et constante au cours de toutes nos études.*

A Monsieur le Professeur CHAMPY,

Membre de l'Académie de Médecine.

Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine.

A Monsieur le Professeur ROUVIERE,

Membre de l'Académie de Médecine.

Professeur d'anatomie à la Faculté de Médecine.

En témoignage de notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur A. MOULIN,

Maire du V^e arrondissement,

*qui nous a toujours conseillé avec tant
de bienveillance.*

A Monsieur le Docteur J. HUBER,

Médecin des Hôpitaux,

*qui nous a si courtoisement accueilli
dans son service.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX:

Monsieur le Professeur ACHARD,
Monsieur le Professeur MATHIEU,
Monsieur le Professeur HARVIER,
Monsieur le Professeur GOSSET,
Monsieur le Professeur FIESSINGER,
Monsieur le Professeur LEREBOULLET,
Monsieur le Professeur GUILLAIN,
Monsieur le Docteur CHIRIE,
Monsieur le Professeur GOUGEROT,
Monsieur le Professeur LEMAITRE,
Monsieur le Professeur TERRIEN,
Monsieur le Professeur MARION,
Monsieur le Professeur CLAUDE.

AUX ASSISTANTS DU LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE:

Messieurs les Docteurs NEVOT, LEBLOIS et GALLERAND.

Que tous veuillent bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre gratitude.

INTRODUCTION

Le parallèle ne nous semble plus à faire entre les divers moyens de lutte contre la rougeole, maladie parfois bénigne, mais aussi souvent suivie de complications graves; fléau toujours redoutable lorsqu'elle a réussi à s'installer dans une collectivité de très jeunes enfants.

En effet, tous les procédés de désinfection et d'isolement, tout en ayant leur efficacité relative, s'opposent difficilement à la marche envahissante de la rougeole. La séro-prophylaxie, par contre, apparaît aujourd'hui comme seule capable de limiter les atteintes de cette affection et d'en atténuer les effets.

Dès 1895, les médecins avaient eu l'idée de traiter les rougeoleux avec du sérum de convalescent; mais c'est Charles NICOLLE et CONSEIL qui, en 1918, l'utilisèrent à titre préventif. Ils établirent le moment optimum de la récolte du sérum et fixèrent les doses nécessaires à l'obtention d'une prévention.

A l'étranger, cette technique a été largement utilisée, mais elle ne fut vraiment adoptée en France qu'en 1922, où elle fut appliquée d'abord à l'Hôpital Bretonneau,

puis dans les hôpitaux des Enfants Malades et Claude-Bernard.

A la notion de séro-prévention est venue s'ajouter celle de la séro-atténuation réalisée par MM. DEBRÉ, BONNET et leurs élèves. Ils ont montré que le sérum de convalescent, injecté dans la seconde moitié de la période d'incubation de la maladie, permet de réaliser une rougeole modifiée, maladie spéciale qui présente des caractères bien définis. La période d'incubation est allongée, l'invasion est marquée par une atténuation ou même une absence de catarrhe oculonasal, une température peu élevée et un état général voisin de la normale. La période d'éruption est caractérisée par la rareté des éléments cutanés, la bénignité du catarrhe et l'état général peu atteint. Enfin, les complications ne se produisent pas. Toutefois, cette bénignité n'exclut pas une immunité certaine et durable.

La séro-prophylaxie de la rougeole ainsi mise au point, s'est alors largement diffusée grâce à la création de centres dans divers hôpitaux tant à Paris qu'en Province. Mais, bien vite, la source du sérum de convalescent relativement faible, s'est avérée insuffisante.

Pour pallier à cet inconvénient, plusieurs auteurs parmi lesquels il faut citer en France, MM. GODLEWSKI, NOBÉCOURT et PARAF, DEBRÉ, BONNET et CROS-DECAM, s'attachèrent à démontrer la valeur immunisante du sérum d'adulte ayant eu la rougeole autrefois.

Ce sérum, que l'on peut avoir en quantité beaucoup plus grande que le sérum de convalescent a maintenant prouvé son efficacité. Moins actif que le sérum de convalescent, il doit être injecté à dose quatre à cinq fois plus forte que celui-ci pour obtenir une action identique, ce qui ne va pas parfois sans quelques ennuis en raison du volume que l'on doit injecter.

Afin d'éviter ce désagrément, des expérimentateurs s'adressèrent alors au sang placentaire concentré et apportèrent la preuve du pouvoir immunisant de ce produit que se montra efficace sous un faible volume.

L'injection de sang placentaire provoquant parfois des réactions locales et générales sévères fut abandonnée par certains auteurs au profit des globulines extraites du sérum d'anciens rougeoleux.

Dans toutes ces expériences, le sérum d'anciens rougeoleux concentré s'est montré à dose égale ou même inférieure aussi puissant que le sérum de convalescent.

Ainsi se trouve résolu le problème d'avoir un sérum actif sous un faible volume et la possibilité d'avoir, grâce aux adultes anciens rougeoleux, du sérum en quantité importante.

MM. DEBRÉ et BONNET reprenant cette idée ont bien voulu nous faire l'honneur de nous confier la tâche de concentrer le sérum d'anciens rougeoleux en ses protéines actives et d'en étudier pratiquement l'efficacité.

C'est le résultat de cette étude que nous rapportons dans notre thèse.

Dans une première partie, nous exposerons les trois méthodes de fractionnement des protéines que nous avons choisies.

Dans une deuxième partie, nous décrirons d'une façon détaillée les résultats obtenus avec chacune d'elles.

Le nombre d'enfants immunisés par nos soins, aurait été plus grand si les hostilités n'étaient malheureusement venues interrompre notre travail; cependant les résultats obtenus sont assez nets pour nous permettre de formuler une opinion.

PREMIERE PARTIE

METHODE DE SEPARATION DES PROTEINES

Les procédés de fractionnement des protéines du sérum sont nombreux; ils sont d'ordre chimique, physique et physico-chimique.

Les premières précipitations ont été faites avec des sels, elles sont toutes basées sur un principe identique: la propriété qu'ont certains sels, à des concentrations différentes, de précipiter les protéines du sérum. Seul le sel varie; en effet ont été employés, le Sulfate d'ammoniaque (PICK, GIBSON et BANZHAF, HOMER), le Sulfate de soude (BRUNNER et PINKUS), le Sulfate de magnésie (ATKINSON), le Chlorure de sodium à un P.H. déterminé (SEDAILLAN et LOISELEUR), enfin plus récemment l'acétate d'urane (OHYAMA) qui n'altérerait pas les antitoxines.

On a utilisé l'évaporation (ERNST), la congélation (ROSSI, HATA), la dessiccation dans le vide à l'état glacé (MUDD), la coagulation par la chaleur (FROUIN), la coa-

gulation à une température inférieure au point de congélation normal (BESREDKA), la filtration et l'ultrafiltration (GIEMSA et GODOY), l'alcool (FELTON), l'acétone (PIETTRE et VILA), la dialyse électrique (RUPPEL, VERNICKE, DHÉRÉ) et l'électro-osmose (ORNSTEIN).

Beaucoup de ces méthodes ont été appliquées à la purification et à la concentration des sérums antitoxiques, spécialement des sérums antidiphthériques et ainsi, il a été montré que les antitoxines paraissent être fixées sur les pseudo-globulines.

Les immunisines antimorbillieuses furent également cherchées dans le sérum au moyen de quelques-unes de ces méthodes. C'est ainsi que MAC KHANN et CHU, en 1933, expérimentèrent l'action immunisante des globulines du placenta humain, et obtinrent des résultats intéressants.

KARELITZ, GREENWALD et KLEIN en 1934 aux Etats-Unis reprirent ces expériences de concentration du sang placentaire par le sulfate d'ammoniaque; mais leurs résultats moins satisfaisants que ceux des expérimentateurs précédents, les incitèrent à entreprendre en 1938, l'extraction des globulines du sérum d'anciens rougeoleux, toujours en utilisant le sulfate d'ammoniaque comme agent de séparation.

MUDD, FLOSDORFF, EAGLE, STOKES et MAC GUINNESS en 1936, concentrèrent du sérum antimorbillieux par une méthode très différente: la dessiccation du sérum dans le vide à l'état glacé, ce qui permet une longue conservation du sérum.

TALHIMER en 1938, toujours aux Etats-Unis, concentra du sérum d'anciens rougeoleux à l'aide de sacs sans couture de cellophane, placés face à un ventilateur électrique. Cette méthode comme la précédente utilise l'évaporation.

En 1939, Mme de BIELHER à Varsovie obtint de bons résultats avec les globulines extraites du placenta humain.

Tous ces auteurs, par de nombreuses expériences, démontrèrent l'efficacité du sérum concentré provenant soit du placenta, soit d'adultes ayant eu autrefois la rougeole. Mais ce dernier sérum a l'avantage de ne pas exposer à des accidents comme les globulines extraites du sang placentaire, c'est pourquoi nous avons préféré utiliser le sérum d'adultes anciens rougeoleux.

Nous avons choisi trois méthodes de séparation très différentes les unes des autres: avec la première utilisant le sulfate d'ammoniaque, comme l'a faite KARELITZ, nous avons expérimenté sur les globulines; avec la seconde à l'acétone (procédé PIETTRE), nous avons injecté les globulines et les albumines; enfin, la troisième méthode, l'électro-osmose, nous a donné une solution de pseudo-globulines dont nous avons également cherché la valeur immunisante.

CHAPITRE PREMIER

METHODE DE SEPARATION DES PROTEINES PAR LE SULFATE D'AMMONIAQUE

Nous avons repris la méthode de KARELITZ, puisque cet expérimentateur avait obtenu d'excellents résultats avec les globulines extraites du sérum d'anciens rougeoleux au moyen du sulfate d'ammoniaque.

Voici son procédé tel qu'il le décrit:

« 960 cc. de sérum d'anciens rougeoleux sont dilués
« avec de l'eau distillée jusqu'à faire 1.920 cc. et pré-
« cipités avec 1.920 cc. de solution saturée de sulfate
« d'ammoniaque. On filtre puis on exprime le précipité;
« on ajoute 2 cc. de chloroforme et la préparation est
« dialysée. On obtient 160 cc. et on ajoute 1 % de chlo-
« rure de sodium, 0,5 % de phénol, et 0,6 % d'éther et
« du merthiolate dans la proportion de 1 pour 20.000.
« Le précipité, qui se forme par repos, probablement
« constitué par les matières grasses, est rejeté. On filtre

« l'extrait à travers la pulpe de papier et ensuite à travers une bougie Berkefeld N. On obtient finalement 120 cc. d'extrait stérile qu'on répartit dans des ampoules de 2 cc. 5 et de 5 cc.

« Comme il ne se produit aucune perte des substances prophylactiques de la rougeole, 2 cc. 5 de cette solution représentent 15 cc. du sérum originel.

« Il est inutile de supprimer les protéines acides. La séparation de la pseudo-globuline est associée à une perte inutile d'anticorps. »

Nous devons préciser différents points de cette technique, si on veut obtenir un sérum concentré assez rapidement et sans trop de difficultés.

Le précipité obtenu par le sulfate d'ammoniaque est recueilli sur un filtre sans plis. Il doit être libéré de la plus grande quantité possible d'eau; pour cela, nous laissons le filtre avec le précipité sur des assiettes poreuses pendant vingt-quatre heures. Le précipité, au fur et à mesure que l'eau s'évapore, se craquelle et se détache plus facilement du filtre; on le récupère intégralement avec une spatule et on le porte dans un dialyseur. La dialyse doit s'effectuer dans des conditions définies, puisqu'on cherche non seulement à éliminer une grande partie du sulfate d'ammoniaque, mais aussi à concentrer la solution de globulines. La dialyse doit être rapide, c'est la condition essentielle du succès. Dans ce but, nous utilisons un cylindre de verre de petit diamètre afin d'éviter une trop grande surface de contact entre la substance à dialyser et l'eau distillée.

Notre membrane est, non en parchemin généralement employé, mais en cellophane qui dialyse plus rapidement. On dispose l'appareil ainsi monté au contact d'une haute colonne d'eau distillée pour éviter le chan-

gement d'eau au cours de l'opération. On verse dans le dialyseur, en plus du précipité, un volume d'eau distillée correspondant au tiers de celui qu'on veut finalement obtenir. On suspend la dialyse quand le précipité est dissous; si on continuait, la concentration diminuerait, puis le précipité se reformerait.

Nous ne traitons que de petites quantités de sérum à la fois; 240 cc. environ et la dialyse dure cependant plusieurs heures, c'est donc une manipulation assez longue.

Nous obtenons des taux de concentration différents, depuis le tiers du volume originel, au début de nos expériences, jusqu'au sixième, concentration préconisée par KARELITZ.

Un autre point technique intéressant à préciser est la filtration à travers la pulpe de papier et la bougie. Les colloïdes filtrent lentement et parfois à peine sur bougie; pour remédier à cet inconvénient, nous imitons KARELITZ en filtrant d'abord la solution de globulines à travers la pulpe de papier. Pour ce faire, nous plaçons sur un büchner un papier filtre recouvert d'une mince couche de pulpe de papier finement divisée. Nous re lions l'appareil à la trompe à vide et la filtration se fait alors rapidement, si l'on prend soin de ne jamais interrompre une filtration en cours, ni même de modifier le vide.

On peut ensuite filtrer la solution de globulines sur une bougie Chamberland L 3. Cette manipulation ne va pas sans difficultés pour les solutions fortement concentrées, quoique déjà filtrées sur pulpe de papier. Nous abandonnons la filtration sur bougie pour nos préparations les plus concentrées.

Nous employons les mêmes produits que KARELITZ

y compris le merthiolate qui est un sodium-éthyl-mercuri-thiosalicylate.

La solution des globulines ainsi préparée est de consistance assez épaisse, de couleur verdâtre et d'odeur ammoniacale.

En résumé, cette méthode de concentration du sérum en ses globulines est intéressante, mais elle a l'inconvénient de comporter une dialyse longue et assez minutieuse et de donner une solution d'aspect peu séduisant.

CHAPITRE II

METHODE DE SEPARATION DES PROTEINES
PAR L'ACETONE
(Procédé PIETTRE)

Cette méthode purement physique, à part la floculation de la globuline, procède par précipitations ou aggrégations des protéines^{suivies} de leur dispersion dans l'eau.

Cette technique nous a séduit pour diverses raisons:

1° M. PIETTRE a montré que l'acétone aux basses températures ne modifie pas les protéines et que notamment les agglutinines, substances très délicates, se retrouvent presque quantitativement, ce qui nous laisse supposer que les immunisines ne sont ni diminuées ni altérées.

2° Les protéines sont libérées d'un seul coup de la presque totalité des lipides, glucides et également des sels minéraux.

3° On n'utilise pas de sel pour la précipitation et ainsi la dialyse, toujours lente, est évitée.

Il y a lieu de préciser que M. PIETTRE a adopté pour les diverses protéines du sérum, une nomenclature différente de celle qui est généralement employée. Il ne reconnaît pas la division des protéines en pseudoglobuline et en euglobuline. Il appelle sérum-globuline la fraction protéinique insoluble dans l'eau pure, soluble dans les acides et les alcalis. La sérine ou mieux sérum-albumine est essentiellement caractérisée par sa solubilité dans l'eau pure en donnant une liqueur d'une limpidité admirable. La myxoprotéine est soluble dans les bases et les acides dilués et, caractère particulier dans l'eau physiologique, tandis que la sérum-globuline est insoluble.

Nous extrayons du sérum d'anciens rougeoleux la globuline et la sérine, car nous ne pouvons savoir, a priori, sur laquelle de ces deux substances sont fixées les immunisines antimorbilleuses, puisque M. PIETTRE dans ses recherches a montré que la localisation des anticorps dans les sérums immunisants est variable.

Il a trouvé que les anticorps hémolytiques accompagnent la sérine; les agglutinines, la sérum-globuline, puis s'accumulent dans le sérum-albumine, dans la dernière phase de l'immunisation.

Nous décrivons en détail ce procédé qui comprend trois parties principales:

- 1° La précipitation des protéines totales.
- 2° La floculation et la séparation de la globuline.
- 3° L'isolement de la myxoprotéine et de l'albumine ou sérine.

Toutes ces manipulations doivent être faites à une température aussi basse que possible, aux environs de 0° à + 3° C.

Voici la technique telle que nous l'a si aimablement enseignée M. PIETTRE dans son laboratoire:

1° Précipitation des protéines totales.

Un bécher contenant le sérum d'anciens rougeoleux est plongé dans la glace pilée: refroidi à 3°, on ajoute deux fois et demi son volume d'acétone froide. La température du mélange monte à + 10° C. environ, on refroidit à nouveau à + 3° C. pour filtrer toujours à froid sur un büchner portant un double filtre de papier et relié à une trompe à vide.

Le liquide qui s'écoule est filtré autant de fois qu'il est nécessaire pour qu'il apparaisse très clair. Ce liquide contient de l'eau, des lipides (cholestérine et ses esters: oléate, palmitate), du carbonate de soude en partie seulement, car le reste est fixé sur les protéines.

Le précipité qui se trouve sur le filtre est lavé deux fois avec l'acétone, chaque fois avec un volume d'acétone égal au volume du sérum utilisé au début de l'expérience.

On a soin, pendant cette manipulation, d'écraser les grumeaux avec une spatule pour bien éliminer les lipides. Ensuite on procède dans les mêmes conditions avec de l'éther bien déshydraté qui entraîne les esters de lipides et les esters de la cholestérine.

Cette manipulation est très importante et doit être faite avec célérité, si l'on veut éviter une polymérisation progressive des protéines qui se produit assez rapidement tant que les sels dissous dans le sérum n'ont pas été éliminés par le premier lavage acétonique, tout au moins.

En continuant le vide, on laisse dessécher le bloc des

protéines totales pour qu'il se détache plus facilement du filtre sur lequel il est toujours fixé.

On place les protéines ainsi recueillies dans un cristallisateur contenant un volume d'eau distillée égal au volume du sérum initial. Le filtre est également disposé dans le cristallisateur pour ne pas perdre la plus petite parcelle de protéines qui peut être encore collée au filtre. On laisse le tout baigner pendant douze heures. S'il y a des débris de filtre, on doit centrifuger pour avoir les protéines totales pures.

2° Flocculation de la sérum-globuline.

On précipite cette substance en neutralisant les carbonates alcalins retenus (c'est grâce à eux que la globuline se disperse dans l'eau). Pour cela, on cherche l'optimum de flocculation: dans six tubes à hémolyse, on distribue un demi-centimètre cube de solution de protéines totales. Dans le premier tube, on verse de la soude N/100 par dixième de centimètre cube jusqu'à ce qu'il se produise un trouble net. A partir de ce *seuil*, on ajoute un autre dixième de cc. dans le deuxième tube et ainsi de suite dans les quatre autres tubes. A partir d'un maximum, on voit quelquefois diminuer la flocculation jusqu'à disparition.

En général, la flocculation maximum se trouve dans le troisième ou quatrième tube. Pour la préciser, on centrifuge ces deux tubes et on ajoute un dixième de cc. d'acide chlorhydrique N/100 dans l'un et un dixième de cc. de soude N/100 dans le second.

Un trouble dans le premier de ces tubes indique que la flocculation n'était pas complète et une opalescence dans le deuxième, un léger excès d'acide.

On peut ainsi calculer la quantité d'acide chlorhydry-

que N/10 ou N/2 nécessaire pour obtenir l'optimum de floculation de la sérum-globuline.

Pour éviter une perte de protéines, on utilise le contenu des tubes à hémolyse dont la floculation s'équilibre.

Nous diluons alors les protéines avec un volume d'eau distillée, deux fois et demi plus grand que celui du sérum initial. M. PIETTRE a montré que cette dilution est particulièrement utile pour les sérums immunisants qui sont le siège d'importantes modifications physico-chimiques.

Pour que la floculation soit complète, on laisse le tout pendant quelques heures à une température de 0° C. en chambre frigorifique ou dans un frigidaire. On constate alors la présence d'un précipité et d'un liquide clair surnageant. On décante, et si la préparation n'est pas suffisante par ce procédé, on centrifuge.

Le liquide clair qui contient la myxoprotéine et la sérum-albumine ou sérine, est mis de côté dans un bécher entouré de glace.

Le précipité constitué uniquement par la globuline, est lavé avec de l'eau distillée, puis centrifugé pendant 10 minutes. Le liquide obtenu par centrifugation est joint au liquide placé dans le bécher, car il contient une petite quantité de myxoprotéine et d'albumine.

Le précipité est retiré du tube à centrifuger avec un agitateur car c'est une masse molle qui adhère bien à l'agitateur. On peut garder cette globuline à l'état sec si on ne veut pas l'employer immédiatement, sinon on dilue cette masse avec la quantité d'eau distillée nécessaire pour obtenir la concentration choisie.

On neutralise la solution de globuline ainsi préparée avec de la soude car le précipité est légèrement acide

du fait de l'absorption de traces d'acide chlorhydrique au moment de la floculation.

On ajoute 8,5 pour 1.000 de chlorure de sodium et un antiseptique, en l'espèce le quinosol au 1/10, pour avoir un produit injectable parfaitement stérile.

La solution de globuline se présente sous l'aspect d'un liquide opalescent, assez épais, de couleur jaunâtre.

3° Séparation de la myxo-protéine.

Le liquide, séparé de la globuline contient la sérum-albumine et la myxoprotéine: nous n'expérimentons pas cette dernière substance, M. PIETTRE ne la croyant pas active, mais nous devons l'éliminer si nous voulons obtenir un sérum-albumine pure.

Le liquide est placé dans un bēcher à 0°, puis précipité par un volume égal d'acétone à cette même température. Le floculat qui se produit est centrifugé à froid pendant 10 minutes; le culot de centrifugation est formé par la myxoprotéine insoluble. La sérum-albumine au contraire soluble dans l'eau s'y disperse rapidement.

Cette solution aqueuse d'albumine est à nouveau précipitée par l'acétone dans les mêmes conditions que précédemment. On obtient une deuxième fraction de myxoprotéine, car une seule précipitation acétonique ne suffit pas à séparer toute cette substance de l'albumine.

4° Séparation de l'albumine.

Quand l'acétone ne donne plus de précipité, il ne reste qu'une solution parfaitement limpide d'albumine pure qu'on peut dessécher en fines paillettes très solubles dans l'eau.

Lorsqu'on veut préparer à partir d'albumine sèche des solutions injectables, on pèse un poids de paillettes qu'on verse dans un volume donné d'eau distillée, on laisse au froid quelques minutes: la protéine se gonfle, puis se disperse. Il suffira alors d'ajouter du chlorure de sodium pour la rendre isotonique et un antiseptique.

La solution d'albumine est parfaitement limpide, à peine sirupeuse, d'une belle teinte ambrée.

CHAPITRE III

METHODE DE SEPARATION DES PROTEINES PAR L'ELECTRO-OSMOSE

DHÉRÉ, reprenant l'idée de MORSE et de PIERCE qui était d'appliquer l'électricité à la séparation et à la purification des colloïdes, permit une production industrielle de sérums thérapeutiques concentrés.

Grâce à cette méthode physico-chimique, on élimine du sérum les protéines inutiles, les éléments dialysables, les acides aminés, le glucose, la glycérine, les sels minéraux et la plus grande partie des lipides. On a donc une solution pure de pseudo-globuline.

Nous avons été incitée à utiliser cette méthode par le fait qu'il a été démontré que les solutions de pseudo-globulines ainsi concentrées restent parfaitement stables, ne vieillissent pas et que les manipulations, minimes d'ailleurs, n'altèrent pas certaines de leurs propriétés; un exemple le prouve: le sérum antidiphté-

rique concentré n'a pas sa vitesse de floculation diminuée par la concentration.

Le principe de cette méthode est le suivant: la séparation des diverses protéines du sérum est obtenue grâce à leur solubilité différente à leur point iso-électrique respectif. La pseudo-globuline reste en solution en l'absence de sels à son point iso-électrique, l'englobuline précipite en l'absence de sels à son point iso-électrique.

En pratique, on utilise une cuve à électrolyse en verre et caoutchouc, divisée en trois compartiments par des membranes semi-perméables. Les électrodes et l'eau distillée continuellement renouvelée, sont placées dans les compartiments extérieurs et le sérum à dialyser dans le compartiment central avec un agitateur mécanique.

La fin de l'opération est indiquée par un ampèremètre qui marque la chute de tension des courants à travers le sérum, le sérum désalbuminé devenant mauvais conducteur de l'électricité.

La solution de pseudo-globuline ainsi obtenue est absolument fixe. On l'additionne de chlorure de sodium dans la proportion de 9 pour 1.000 pour la rendre isotonique et d'acide phénique à 3 pour 1.000 pour éviter toute altération.

La solution est claire, à peine opalescente et très peu visqueuse.

660 cc. de sérum d'anciens rougeoleux nous ont donné 150 cc. de solution de pseudo-globuline.

Cette solution était à 4 gr. 26 pour 100, alors que le sérum contenait 1 gr. pour 100 de globuline; la solution de pseudo-globuline vaut donc sensiblement 2,3 fois le sérum brut.

Nous n'avons pu préparer nous-même cette solution de pseudo-globuline; ne possédant pas d'appareil. Ce sont les Laboratoires Clin qui ont bien voulu traiter eux-mêmes du sérum d'anciens rougeoleux et nous tenons à remercier tout particulièrement M. BOURDIN de l'aimable concours qu'il nous a apporté.

Tous les sérums que nous utilisons proviennent, cela va sans dire, de sujets sains, indemnes de syphilis, de tuberculose et nous nous sommes assurés qu'ils n'étaient pas en incubation de maladie contagieuse au moment de la prise de sang.

DEUXIEME PARTIE

UTILISATION DES PROTEINES
EXTRAITES
DU SERUM D'ANCIENS ROUGEOLEUX
DANS LA PROPHYLAXIE ANTIMORBILLEUSE

Pour réaliser nos expériences, nous choisissons des enfants en contact étroit avec les contamineurs. Quelques-uns d'entre eux se trouvent en milieu familial, la majorité vit en milieu hospitalier où sévit une épidémie de rougeole.

Nos recherches sont faites pour la plupart à l'Hôpital Hérold, à Paris, dans les services de M. le Professeur Robert DEBRÉ et de M. le Docteur J. HUBER. Quelques enfants du Centre Maternel et Infantile de Linselles (Nord) et du Placement Familial des Tout-Petits, à Salbris (Loir-et-Cher) ont également reçu des protéines extraites du sérum d'anciens rougeoleux.

Cette expérimentation a été faite de janvier à juin 1939; on en trouvera le détail dans les pages qui vont suivre et le résumé dans des tableaux récapitulatifs propres à chacune des méthodes utilisées.

A

UTILISATION DES GLOBULINES EXTRAITES PAR LE SULFATE D'AMMONIAQUE DU SERUM D'ANCIENS ROUGEOLEUX

On pourra se reporter au tableau récapitulatif A. annexé à ce chapitre.

1^{re} EXPÉRIENCE: *Cas n° 1, 2, 3, 4, 5.*

Le 3 mars 1939, dans une salle avec box de l'hôpital Hérold, éclate un cas avéré de rougeole. Le jour même nous injectons cinq enfants avec la solution de globulines. Les autres enfants de la salle reçoivent du sérum de convalescent. Il ne se produit aucun cas de rougeole secondaire, les enfants ont donc tous été immunisés par l'injection préventive, soit de globulines, soit de sérum de convalescent.

Les cinq enfants ayant reçu des globulines sont âgés respectivement de 18 mois, 2, 3, 4 et 5 ans, le contaminateur est dans un box situé au milieu des leurs et ces enfants sont particulièrement réceptifs étant donné leur âge.

La solution de globulines est injectée par voie sous-cutanée. Il s'agit d'une solution concentrée à 3,5 du volume du sérum originel, par conséquent nous injectons à chaque enfant selon son âge, 6, 6, 6, 10 et 13 centimètres cubes de cette solution. Si nous avons utilisé du sérum d'anciens rougeoleux, il eut fallu injecter 20, 20, 20, 40 et 50 cc.

La résorption de la solution de globulines est lente; les enfants présentent le lendemain de l'injection et pendant deux jours, une gêne à la mobilisation et à la marche sans réactions inflammatoires locales ni générales.

KARELITZ signale des phénomènes douloureux après l'injection de ses globulines les plus diluées. Il les attribue au fait qu'il n'a pas filtré les globulines sur la pulpe de papier et la bougie Berkefeld. Dans nos cas, nous ne saurions être aussi affirmative, car des solutions diluées mais filtrées donnent lieu à des réactions, chez certains sujets, alors que chez d'autres l'injection des mêmes solutions passe inaperçue. Des solutions fortement concentrées non filtrées sur pulpe et bougie sont lentes à se résorber chez certains enfants et indolores chez d'autres. Il nous est donc impossible de donner une explication valable de ces phénomènes réactionnels qui d'ailleurs sont tous minimes.

2^e EXPÉRIENCE: *Cas n° 6, 7.*

Dans un village solognot sévit une grave épidémie de rougeole qui menace de s'étendre aux communes voisines.

Pour enrayer la contagion, on fait appel au sérum. Le 9 mars, nous injectons deux enfants de 2 et 4 ans

qui sont contaminés depuis le 4 mars. Chacun d'eux reçoit 5 et 10 cc. d'une préparation de globulines concentrée à 3,7 du volume du sérum. L'injection équivalente de sérum d'anciens rougeoleux eut été de 20 et 40 centimètres cubes.

Dans ces deux cas, nous obtenons une prévention totale alors que nous étions en droit d'attendre seulement une atténuation étant donné que les injections ont été faites à la date limite d'incubation (7^e jour). On sait, en effet, qu'en règle générale le sérum préventif doit être fait dans les six premiers jours d'incubation pour produire une prévention absolue.

3^e EXPÉRIENCE: *Cas n° 8.*

Dans le même village où la rougeole continue à se propager, les enfants n'ayant pas tous reçu du sérum préventif, une autre enfant de 5 ans et demi est contaminée le 3 avril. Le jour même nous lui injectons 13 cc. de solution de globulines semblable à celle qu'ont reçu les deux enfants précédents, au lieu de 60 cc. de sérum d'anciens rougeoleux.

Cette fois-ci, alors que nous espérions une prévention, nous n'obtenons qu'une atténuation, qui présente tous les caractères de la rougeole modifiée: élévation peu marquée de la température, absence de catarrhe oculonasal, malaise léger sauf toutefois la prolongation de la période d'incubation puisque l'éruption apparaît le 16 avril.

Mais, il n'est pas étonnant que nous n'obtenions pas le résultat espéré, tant dans cette expérience que dans la précédente, du fait que nous nous trouvons en pleine période d'épidémie et qu'il y a par conséquent là, une

cause d'erreur possible dans le choix de la date du contaminateur; nous avons pris comme contaminateur vraisemblable l'enfant habitant avec nos sujets ou vivant le plus près d'eux.

Dans le village, nous avons des sujets-témoins, car les enfants ne peuvent tous recevoir du sérum ou des globulines. Ceux qui ne sont pas immunisés par une injection, ou même ceux qui le sont trop tardivement par le sérum d'anciens rougeoleux, font sans exception une rougeole normale.

4^e EXPÉRIENCE: *Cas n^{os} 9, 10, 10 bis.*

Le 16 avril, une enfant présente une éruption de rougeole. Elle est donc vraisemblablement contaminatrice depuis le 14. Elle vit dans une famille pauvre et couche avec ses deux sœurs âgées de 2 et 5 ans qui, elles, reçoivent le 20 avril respectivement 4 et 8 cc. de solution de globulines concentrées à 5,3 du volume du sérum, au lieu de 20 cc. et 50 cc., doses correspondantes de sérum d'anciens rougeoleux.

Des deux contaminées, l'une contracte une rougeole atténuée, l'autre est prémunie. Dans les deux cas on devait s'attendre à une rougeole presque normale puisque les enfants sont supposées recevoir les globulines au neuvième jour de l'incubation d'après la date de contamination. L'enfant qui présente une rougeole atténuée le 26 avril, a donc en réalité été contaminée le 11 avril.

Pourtant la rougeole apparue dans ces conditions a tous les caractères de la rougeole modifiée: inexistence du catarrhe oculo-nasal, état général si bon que la mère,

très étonnée, ne peut garder l'enfant au lit. L'éruption légère disparaît totalement au bout de 48 heures.

Notre seconde fillette qui est immunisée lors de la première contamination, l'est aussi à la seconde sans avoir reçu une nouvelle injection puisque la période d'immunisation passive, 3 semaines environ, dure encore.

La solution de globulines injectée à ces deux enfants est plus fortement concentrée que les précédentes, mais pas filtrée et nous ne notons aucune réaction.

5° EXPÉRIENCE: *Cas n° 11, 12.*

Dans une salle de douteux, avec box, à l'hôpital Hérold, deux enfants de 5 ans et demi et de 7 ans sont contaminés le 10 et 11 mai; ils reçoivent le 11 mai une injection de 9 et 10 cc. de globulines filtrées sur bougie et concentrées à 4,8 du volume du sérum. Ils bénéficient de la prévention escomptée. La préparation non filtrée ne donne lieu à aucun phénomène réactionnel.

6° EXPÉRIENCE: *Cas n° 13, 14.*

Au Centre Maternel et Infantile de Linselles, un cas de rougeole apparaît le 26 mai. Le 27, deux enfants âgés l'un de 2 ans, l'autre de 2 ans et demi, sont respectivement immunisés avec 4 et 5 cc. de globulines concentrées au taux préconisé par Karelitz, le sixième du volume du sérum initial.

Nous obtenons les deux préventions escomptées. Là encore, nous avons des témoins, des enfants ayant reçu

des injections insuffisantes de sérum d'ancien rougeoleux ont la rougeole.

La solution employée très concentrée, mais non filtrée, provoque quelques réactions chez l'un de ces enfants; le soir de l'injection, l'enfant présente un crochet thermique et a quelques vomissements, ce malaise très court, n'a pas de suites.

7^e EXPÉRIENCE: *Cas n° 15.*

Le 3 juin, dans une salle à boxes individuels de l'hôpital Hérold, un enfant de 4 ans, contaminé le 2 par un enfant occupant le même box à deux lits que lui, reçoit 14 cc. d'une solution de globulines filtrée et faiblement concentrée au tiers du volume du sérum. La quantité de sérum d'anciens rougeoleux qu'il eut fallu injecter est donc de 40 cc. environ.

L'enfant est bien préservé de la rougeole comme nous pouvions l'espérer.

La résorption des globulines est très lente, quinze jours après l'injection on perçoit nettement un gros nodule douloureux au point injecté. Il faut noter que l'enfant en traitement à l'hôpital, est dans un état de cachexie grave.

Nous avons un témoin qui n'ayant reçu aucune substance protectrice, fait une rougeole secondaire le 16 juin et contamine les trois enfants de l'expérience suivante.

8^e EXPÉRIENCE: *Cas n° 16, 17, 18.*

Dans la même salle, que dans l'expérience précédente, nous injectons, le 17 juin, trois enfants de 3,

5 et 6 ans contaminés le 16 par l'enfant-témoin cité plus haut. Ils reçoivent chacun 5, 7 et 8 cc. de globulines non filtrées concentrées à 5,6 du volume du sérum, au lieu de 30, 50 et 60 cc. de sérum d'anciens rougeoleux.

Les trois préventions escomptées sont obtenues; cependant la contamination était bien certaine, car ces enfants peu malades se levaient l'après-midi et se réunissaient pour jouer ensemble.

Dans les trois cas, au point d'injection, nous notons de petits nodules, sans caractères inflammatoires, très lents à se résorber.

9^e EXPÉRIENCE: *Cas n^{os} 19, 20, 21.*

Toujours à l'hôpital Hérold, un enfant, entré le 21 juin dans la matinée, présente une éruption morbillieuse le soir même. Le 24 seulement, nous procédons à l'injection de globulines chez trois enfants installés dans les boxes voisins de celui occupé par le contaminateur.

Deux d'entre eux âgés de 2 ans et demi et de 4 ans reçoivent 5 et 6 cc. d'une solution de globulines non filtrée concentrée au sixième du volume du sérum, au lieu de 40 et 50 cc., doses équivalentes de sérum d'anciens rougeoleux.

Le troisième enfant, 5 ans, est injecté avec 10 cc. d'une préparation de globulines non filtrée concentrée au cinquième du volume du sérum, au lieu de 50 cc. de sérum d'adulte. Chez cet enfant seul la résorption des globulines se fait bien.

Les trois enfants sont indemnes de rougeole comme nous l'espérions.

10^e EXPÉRIENCE: *Cas n° 22.*

Dans une salle d'hôpital, avec boxes, un enfant de 2 ans, contaminé le 28 juin, reçoit le lendemain une injection de 5 cc. d'une solution de globulines non filtrée, concentrée au quart du volume du sérum, au lieu de 20 cc. de sérum d'anciens rougeoleux.

Quelques jours après, l'enfant présente au point d'infection un abcès avec érythème prurigineux, puis le 14 juillet une rougeole normale, sans complications toutefois.

*
**

En résumé, en utilisant les globulines extraites et concentrées par le sulfate d'ammoniaque, nous obtenons sur 19 préventions escomptées, 17 préventions, une atténuation et une rougeole normale.

— L'atténuation peut s'expliquer par le fait qu'il y a une cause d'erreur possible dans le choix de la date de contamination, le pays dans lequel vit notre sujet connaissant une grave épidémie de rougeole.

— La rougeole normale, au lieu de la prévention espérée, est due à ce que l'enfant élimine les substances protectrices par l'incision de l'abcès faite peu de temps après l'injection.

Sur les quatre atténuations recherchées, nous en avons seulement une et trois préventions.

Il semble donc bien, d'après ces expériences, que les immunisines anti-morbilleuses soient fixées sur les globulines du sérum.

TABL

Utilisation des Globulines extraites par le

NOMS	AGES	DATE d'éruption du conta- minateur	DATE d'injection sous- cutanée	DO inje
1. R. EMILE	18 mois	3 Mars	3 Mars	6
2. L. JACQUELINE	2 ans	3 Mars	3 Mars	6
3. C. GÉRARD	2 ans	3 Mars	3 Mars	6
4. G. GABRIELLE	4 ans	3 Mars	3 Mars	10
5. L. ROLAND	5 ans	3 Mars	3 Mars	13
6. M. PIERRE	2 ans	4 Mars	9 Mars	5
7. S. ANDRÉ	4 ans	4 Mars	9 Mars	10
8. P. MONIQUE	5 ans ½	3 Avril	3 Avril	13
9. T. SUZANNE	2 ans	16 Avril mais d'après la date de l'éruption de cette enfant, elle était contaminée le 12 avril.	20 Avril	4
10. T. GISÈLE	5 ans	16 Avril	20 Avril	8
sœur de la précédente				
10 bis		25 Avril	N'a pas reçu de nouvelle injection	N'a pas de nouvelle injection

moniaque du Sérum d'anciens rougeoleux

HAUX concent- ration sérum	DOSES équivalentes de sérum d'anciens rougeoleux qu'il eut fallu employer	MODE de conta- mination	REACTIONS après l'injection	RESULTATS espérés	RESULTATS obtenus
3,5	20 cc.	Salle hôpital avec box, rougeole dans un box voisin	Le lendemain et pendant 48 h, gêne à la mobilisation en à la marche, sans réactions inflammatoires et sans température	Prévention	Prévention
3,5	20 cc.	— id. —	— id. —	Prévention	Prévention
3,5	20 cc.	— id. —	— id. —	Prévention	Prévention
3,5	40 cc.	— id. —	— id. —	Prévention	Prévention
3,5	50 cc.	— id. —	— id. —	Prévention	Prévention
3,7	20 cc.	Milieu familial dans un village entièrement contaminé, on peut donc difficilement savoir quel est le contaminateur	Réaction nulle	Atténuation	Prévention
3,7	40 cc.	— id. —	— id. —	Atténuation	Prévention
3,7	60 cc.	— id. —	— id. —	Prévention	Atténuation Eruption le 16 Avril, peu de température. Pas de catarrhe oculo nasal, état général bon, rougeole modifiée.
5,3 filtré sur berland	20 cc.	milieu familial, sœur contaminée	réaction nulle	Atténuation	Atténuation Eruption le 26 Avril très peu marquée. Pas de catarrhe oculo-nasal. Très bon état général, l'enfant n'a pas été alité, A continué à s'alimenter
5,3 filtré bougie	50 cc.	deux sœurs contaminées	— id. —	Atténuation	Prévention
pas reçu nouvelle injection	N'a pas reçu de nouvelle injection			Prévention	Prévention

TAB

NOMS	AGES	DATE d'éruption du conta- minateur	DATE d'injection sous- cutanée	DOSE inject
11. F. FRANÇOIS	5 ans $\frac{1}{2}$	10 et 11 Mai	11 Mai	9 cc
12. B. ROBERT	7 ans	10 et 11 Mai	11 Mai	10 cc
13. C. JOSEPH	2 ans	26 Mai	27 Mai	4 cc
14. C. GILBERT	2 ans $\frac{1}{2}$	26 Mai	27 Mai	5 cc
15. C. RENÉ	4 ans	2 Juin	3 Juin	14 cc
16. M. SALOMON	3 ans	16 Juin	17 Juin	5 cc
17. B. PIERRE-ANDRÉ ...	5 ans	16 Juin	17 Juin	7 cc
18. C. GINETTE	6 ans	16 Juin	17 Juin	8 cc
19. M. MARIE-L.	2 ans $\frac{1}{2}$	21 Juin	24 Juin	5 cc
20. C. RENÉ	4 ans	21 Juin	24 Juin	6 cc
21. L. RENÉ	5 ans	21 Juin	24 Juin	10 cc
22. G. CLAUDE	2 ans	28 Juin	29 Juin	5 cc

(suite)

AUX concentration sérums	DOSES équivalentes de sérum d'anciens rougeoleux qu'il eut fallu employer	MODE de contamination	REACTIONS après l'injection	RESULTATS espérés	RESULTATS obtenus
4,8 filtré bougie	60 cc.	salle hôpital douteux, box	— id. —	Prévention	Prévention
4,8 filtré bougie	60 cc.	— id. —	— id. —	Prévention	Prévention
6 filtré bougie	20 cc.	collectivité d'enfants	— id. —	Prévention	Prévention
6 filtré	30 cc.	— id. —	Le soir de l'injection crochet thermique, vomissement	Prévention	Prévention
3	40 cc.	Salle d'hôpital en box, l'enfant occupait le même box (à 2 lits) que le contaminateur	résorption difficile	Prévention	Prévention
5,6 filtré bougie	30 cc.	salle commune	— id. —	Prévention	Prévention
5,6 filtré	50 cc.	salle box	— id. —	Prévention	Prévention
5,6 filtré	60 cc.	salle commune	— id. —	Prévention	Prévention
6 filtré	30 cc.	salle hôpital avec box	Résorption difficile sans aucun phénomène inflammatoire	Prévention	Prévention
6 filtré	40 cc.	—	—	Prévention	Prévention
5	50 cc.	—	bonne résorption	Prévention	Prévention
4 filtré	20 cc.	—	abcès au point d'injection avec erythème prurigineux	Prévention	Rougeole Eruption le 16 juillet. Le sérum a été éliminé par l'abcès et n'a pu immuniser l'enfant

B

UTILISATION DES PROTEINES EXTRAITES DU SERUM PAR L'ACETONE

Jusqu'ici la méthode à l'acétone n'a pas été utilisée sur des sérums humains.

Par conséquent, ne connaissant pas la valeur des protéines extraites par ce procédé, nous avons cru préférable de faire une première expérimentation en partant du sérum de convalescent de rougeole, pour être certaine qu'il y avait bien des immunisines antimorbilleuses au départ.

Puis, notre deuxième expérimentation a porté sur les protéines extraites du sérum d'anciens rougeoleux.

Dans un premier chapitre, nous décrirons les résultats obtenus avec la globuline extraite du sérum de convalescent d'une part, et du sérum d'anciens rougeoleux d'autre part.

Dans une deuxième partie, nous rapporterons ce que nous avons réalisé avec l'albumine extraite, elle aussi, soit du sérum de convalescent, soit du sérum d'anciens rougeoleux.

Nous tenons à signaler que les solutions de globuline ou d'albumine ne donnent aucune réaction si minime soit-elle.

CHAPITRE PREMIER

1° UTILISATION DE LA GLOBULINE EXTRAITE
PAR L'ACETONE DU SÉRUM DE CONVALESCENT
DE ROUGEOLE (Voir le Tableau récapitulatif B. 1).

1^{re} EXPÉRIENCE: *Cas n° 1.*

Dans le service de M. le Professeur DEBRÉ à l'hôpital Hérold, un enfant de 3 ans et demi est contaminé le 14 janvier. Le jour même, il reçoit 4 cc. d'une solution de globuline concentrée à 1,8 du volume du sérum de convalescent, au lieu de 8 cc. dose équivalente de ce sérum.

La prévention espérée est obtenue.

2^e EXPÉRIENCE: *Cas n° 2, 3.*

Le 23 janvier, date de l'éruption du contaminateur, deux enfants âgés de 4 et 7 ans sont injectés avec 4 et 6 cc. de la même solution que dans la première expérience. Pour un même résultat, il eut fallu injecter dans ces deux cas, 8 et 14 cc. de sérum de convalescent.

Le contagement est toujours le même, les enfants occupent les boxes voisins de celui du petit contagieux.

Un des enfants, parti en province, n'a pu être suivi et il nous est impossible de savoir le résultat de l'injection.

L'autre enfant présente une éruption le 4 février et une rougeole normale s'installe, compliquée d'une otite bénigne.

*
**

En résumé, une seule prévention certaine est obtenue sur les trois recherchées et nous enregistrons un échec indiscutable.

TABLE

Utilisation de la Globuline extraite par l'ac

NOMS	AGES	DATE d'éruption du conta- minateur	DATE d'injection sous- cutanée	DOSES injectées
1. N. JEAN-MICHEL	3 ans ½	14 Janvier	14 Janvier	4 cc.
2. F. MONIQUE	4 ans	23 Janvier	23 Janvier	4 cc.
3. B. GABRIELLE	7 ans	23 Janvier	23 Janvier	6 cc.

U B 1

one du sérum de convalescent de rougeole

TAUX de concen- tration de la globuline	DOSES équivalentes de sérum de conv. qu'il eut fallu injecter	MODE de conta- mination	REACTIONS après l'injection	RESULTATS espérés	RESULTATS obtenus
1,8	8 cc.	salle hôpital avec box	Nulle	Prévention	Prévention
1,8	8 cc.	— id. — occupant box voisin du contami- nateur.	Nulle	Prévention	Rougeole normale Eruption le 4 février. Temp. 39° 6; otite bénigne
1,8	14 cc.	— id. —	Nulle	Prévention	Enfant a quitté Paris, impossible de savoir le résultat.

**2° UTILISATION DE LA GLOBULINE EXTRAITE
PAR L'ACETONE DU SÉRUM D'ANCIENS
ROUGEOLEUX (Voir le tableau B. 2).**

Après les expériences faites avec la globuline extraite du sérum de convalescent de rougeole, et malgré un échec, nous utilisons la globuline du sérum d'adultes.

1^{re} EXPÉRIENCE: Cas n^{os} 1, 2.

Dans une salle de douteux avec box, les 2 et 4 février apparaissent deux cas de rougeole. Le 3, nous injectons deux enfants de 14 et 17 mois avec chacun 5 cc. d'une solution de globuline concentrée au tiers du volume du sérum d'anciens rougeoleux.

Les doses équivalentes de ce sérum auraient été pour ces enfants de 15 et 18 centimètres cubes.

Nous avons seulement une des deux préventions escomptées. L'autre enfant est atteint d'une rougeole grave le 16 février compliquée d'une mastoïdite.

La dose peut-être un peu faible ne peut cependant pas expliquer cet échec.

2^e EXPÉRIENCE: *Cas n^{os} 3, 4, 5.*

Dans une salle commune du premier étage de l'hôpital Hérold, les 19, 20 et 22 février éclatent trois cas de rougeole.

Le 22, nous faisons à une fillette de 7 ans et demi, hospitalisée dans la même salle que les contamineurs, une injection de 17 cc. de globuline toujours concentrée au même taux que précédemment. Cette dose de globuline correspond à 50 cc. de sérum d'anciens rougeoleux.

Cette enfant est préservée de la rougeole.

Le même jour, c'est-à-dire le 22 février, deux enfants âgés tous les deux de 2 ans et demi, reçoivent 11 cc. de la même globuline. Ces deux enfants traités au rez-de-chaussée du même pavillon, sont certainement contaminés par les rougeoleux du premier étage, car le personnel est le même pour les deux salles. En effet, si l'un des enfants ne fait pas la rougeole, le second présente une éruption le 7 mars et une rougeole normale se développe.

Là aussi, nous enregistrons des échecs. Sur 5 préventions escomptées, nous en obtenons trois et deux rougeoles, dont une grave.

*
**

On ne peut cependant pas conclure à l'absence totale des immunisines antimorbilleuses puisque nous avons préservé quatre enfants.

TABLEAU

Utilisation de la Globuline extraite par l'ac

NOMS	AGES	DATE d'éruption du conta- mineur	DATE d'injection sous- cutanée	DOSES injectées	de
1. R. PAULETTE	14 mois	2 et 4 Fév.	3 Février	5 cc.	
2. V. LUCIEN	17 mois	2 et 4 Fév.	3 Février	5 cc.	
3. M. MARCELLE	7 ans ½	19-20-22 Fév	22 Février	17 cc.	
4. C. MICHEL	2 ans ½	19-20-22 Fév.	22 Février	11 cc.	
5. F. DANIEL	2 ans ½	19-20-22 Fév.	22 Février	11 cc.	

U B 2

Prévention du sérum d'anciens rougeoleux

TAUX de concen- tration de la globuline	DOSES de sérum d'anciens rougeoleux qu'il eut fallu injecter	MODE de conta- mination	REACTIONS après l'injection	RELTATS obtenus	RESULTATS obtenus
1/3	15 cc.	salle de dou- teux avec box	Nulle	Prévention	Prévention
1/3	18 cc.	— id. —	— id. —	Prévention	Rougeole grave Eruption le 16 février. Temp. 40° bronchite morbilleuse état grave mastoidite.
1/3	50 cc.	salle commune	— id. —	Prévention	Prévention
1/3	30 cc.	salle box à trois lits	— id. —	Prévention	Prévention
1/3	30 cc.	— id. —	— id. —	Prévention	Rougeole normale Eruption le 7 mars.

CHAPITRE II

1° UTILISATION DE L'ALBUMINE EXTRAITE PAR L'ACETONE DU SERUM DE CONVALESCENT DE ROUGEOLE (Voir le tableau B. 3).

1^{re} EXPÉRIENCE: *Cas n°s 1, 2.*

Le 3 mai, apparaît un cas de rougeole dans une salle de douteux avec box. Le lendemain deux enfants âgés de 2 ans et demi et de 4 ans reçoivent 3 et 4 cc. d'albumine concentrée à la moitié du volume du sérum original. La dose correspondante de sérum de convalescent eut été par conséquent de 6 et 8 cc.

La contamination est certaine, spécialement pour l'un des enfants qui est resté par erreur les 1^{er} et 2 mai dans une salle de rougeoleux.

Nous préservons les deux enfants contre la rougeole comme nous l'espérons.

2° EXPÉRIENCE: *Cas n° 3.*

Le 16 mai, dans la même salle que précédemment, un nourrisson de 18 mois contaminé les 13 et 16 mai est immunisé avec 2 cc. et demi d'albumine concentrée à la moitié du volume du sérum.

Nous avons bien la prévention escomptée.

En résumé, les trois préventions recherchées sont obtenues.

TABLEAU B

Utilisation de l'Albumine extraite par l'acétone d

NOMS	AGES	DATE d'éruption du conta- minateur	DATE d'injection sous- cutanée	DOSES injectées	TAU de con- trati- de l'albu
1. Z. MARIE	2 ans $\frac{1}{2}$	3 Mai	4 Mai	3 cc.	1/2
2. H. GEORGES	4 ans	3 Mai	4 Mai	4 cc.	1/2
3. K. DANIEL	18 mois	13 et 16 Mai	16 Mai	2 cc. $\frac{1}{2}$	1/2

B 3

du sérum de convalescent de rougeole

AUX concentration de sérum	DOSES équivalentes de sérum de conv. qu'il eut fallu injecter	MODE de conta- mination	REACTIONS après l'injection	RESULTATS espérés	RESULTATS obtenus
1/2	6 cc.	salle de dou- teux avec box, resté 1 ^{er} et 2 mai dans salle de rou- geoleux.	Nulle	Prévention	Prévention
1/2	8 cc.	salle de dou- teux avec box.	Nulle	Prévention	Prévention
1/2	4 cc.	— id. —	Nulle	Prévention	Prévention



**2° UTILISATION DE L'ALBUMINE
EXTRAITE PAR L'ACETONE DU SERUM
D'ANCIENS ROUGEOLEUX (Voir le tableau B. 4).**

Devant les trois succès obtenus avec l'albumine convalescent nous continuons notre expérimentation avec l'albumine extraite du sérum d'anciens rougeoleux.

1^{re} EXPÉRIENCE: *Cas n° 1.*

Dans une salle du service de M. le Professeur DEBRÉ à l'hôpital Hérold, apparaît un cas de rougeole avérée le 25 avril; le lendemain, un enfant de 10 ans et demi reçoit une injection de 14 cc. d'albumine concentrée au cinquième du volume originel. La dose équivalente de sérum d'anciens rougeoleux est de 80 cc. pour un enfant de cet âge.

La contamination est certaine car les enfants en convalescence quittent leur box l'après-midi pour jouer ensemble.

Nous obtenons l'immunisation absolue recherchée.

2^e EXPÉRIENCE: *Cas n° 2, 3.*

Dans une salle de douteux, Service de M. le Docteur HUBER, deux enfants, en contact avec des rougeoleux les 13 et 16 mai, sont immunisés le 16 avec 3 cc. et demi et 4 cc. d'albumine concentrée au même taux que précédemment. La dose de sérum d'anciens rougeoleux correspondante est de 20 cc. pour chacun des sujets.

Là encore, notre expérience réussit parfaitement en prévenant les deux rougeoles qui n'auraient pas manqué de se produire si l'on n'avait pas protégé les deux enfants.

TAL

Utilisation de l'Albumine extraite p

NOMS	AGES	DATE d'éruption du conta- minateur	DATE d'injection sous- cutanée	DOS. inject
1. G. EDGARD	10 ans $\frac{1}{2}$	26 Avril	27 Avril	14 cc.
2. C. LILIANE	19 mois	13 et 16 Mai	16 Mai	3 cc.
3. P. JACQUES	20 mois	13 et 16 Mai	16 Mai	4 cc.

e du sérum d'anciens rougeoleux

UX ncen- on e mine	DOSES équivalentes de sérum d'anciens rougeoleux qu'il eut fallu injecter	MODE de conta- mination	REACTIONS après l'injection	RESULTATS espérés	RESULTATS obtenus
5	80 cc.	salle hôpital avec box enfants jouent en- semble après-midi.	Nulle	Prévention	Prévention
5	20 cc.	salle de dou- teux avec box.	Nulle	Prévention	Prévention
5	20 cc.	— id. —	Nulle	Prévention	Prévention

ur.

mer'

En résumé, avec l'albumine extraite soit du sérum de convalescent, soit du sérum d'anciens rougeoleux, nous enregistrons un succès total.

Le nombre des expériences est minime, mais nous n'avons pas expérimenté la globuline extraite par la même méthode sur beaucoup plus d'enfants (8 au lieu de 6 avec l'albumine) et cependant trois échecs certains se sont produits.

A notre avis, il ne semble donc pas nécessaire de séparer globuline, albumine et myxoprotéine. Si l'albumine est active, la globuline n'a pas une action totalement nulle puisque nous avons eu, malgré tout, quatre préventions; il est donc logique et plus simple de pratiquer une extraction de protéines totales et d'injecter le tout. Cela pourra faire l'objet d'un travail ultérieur.

C

UTILISATION DES PSEUDO-GLOBULINES EXTRAITES
DU SERUM D'ANCIENS ROUGEOLEUX PAR L'ELECTRO-
OSMOSE. (*Voir le tableau récapitulatif C à la fin*

La solution de pseudo-globulines que nous expérimentons est à 4 gr. 25 pour 100 alors que le sérum originel contenait 1 gr. 8 pour 100 de globulines; par conséquent, nous devons injecter pour un même résultat, 2, 3 fois moins de globulines que de sérum. Le taux de concentration étant le même dans toutes nos expériences faites avec cette substance, nous ne répéterons pas les doses équivalentes du sérum d'anciens rougeoleux.

La solution de pseudo-globulines n'a provoqué des réactions qu'une seule fois; dans tous les autres cas, nous n'avons pu déceler le moindre malaise.

1^{re} EXPÉRIENCE: *Cas n° 1.*

Le 3 février, un enfant de 2 ans et demi, contaminé les 2 et 4 février, reçoit une injection de 9 cc. de la solution de pseudo-globulines. La contamination est certaine, l'enfant immunisé se trouve dans un box voisin de ceux occupés par les contamineurs.

Cette injection est la seule qui, faite avec les pseudo-globulines, entraîne des réactions, légères d'ailleurs. Le soir même de l'injection, l'enfant présente une élévation thermique à 38° qui persiste pendant deux jours. Nous avons su, par la suite, que l'enfant était à ce moment là, en incubation d'oreillons et de varicelle. Au point d'injection, un petit nodule indolore ne se résorbe que très lentement, nous ne notons aucun phénomène inflammatoire.

2° EXPÉRIENCE: *Cas n°s 2, 3, 4.*

Toujours dans le même service, celui de M. le Docteur HUBER, mais dans une autre salle avec box, une rougeole éclate le 3 février. Le jour même, nous injectons 6, 7, 7 cc. de pseudo-globulines à trois nourrissons de 10, 14 et 16 mois.

Les pseudo-globulines protègent les enfants comme nous l'espérons.

Nous avons un témoin qui, faute d'avoir reçu des substances protectrices, contracte une rougeole secondaire le 17 février. Deux de nos sujets, restés en contact avec le témoin devenu rougeoleux, ne reçoivent pas une nouvelle injection étant encore sous l'effet de l'immunité passive. Ils ne sont pas contaminés.

3° EXPÉRIENCE: *Cas n° 5.*

Un enfant de 6 ans reçoit le 4 février une dose de 13 cc. de pseudo-globulines. Le lendemain seulement apparaît l'éruption du contaminateur.

Nous obtenons une atténuation au lieu de la prévention espérée étant donné la date d'injection; mais nous

pouvons expliquer ce fait par l'insuffisance de la dose qui aurait dû être de 17 cc. Nous retrouverons les mêmes différences entre les doses efficaces et les doses injectées dans les expériences qui vont suivre; en effet, n'ayant qu'une petite quantité de pseudo-globulines, nous avons tendance à injecter des doses un peu faibles.

Notre petit malade présente une éruption le 1^{er} mars après une invasion passée inaperçue. L'incubation de 25 jours, est donc allongée de 10 jours.

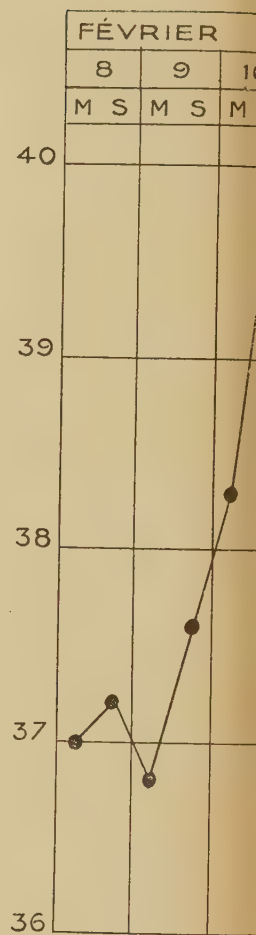
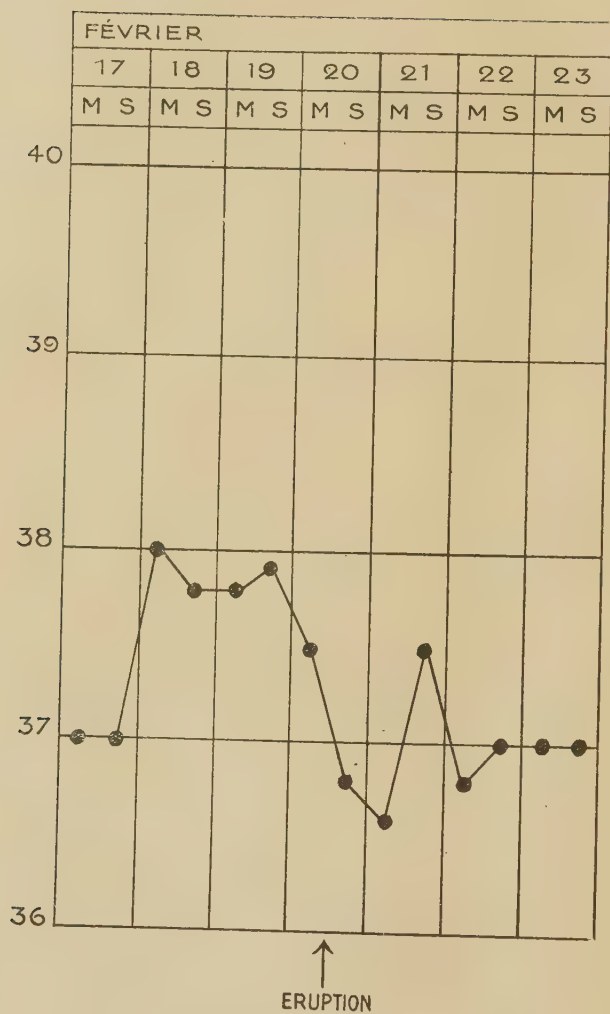
Les caractères de la rougeole modifiée sont au complet avec l'absence de catarrhe oculo-nasal, la très légère élévation de température à 37° 5, l'état général si bon qu'on n'a pu garder l'enfant au lit, non sans peine, au delà de deux jours.

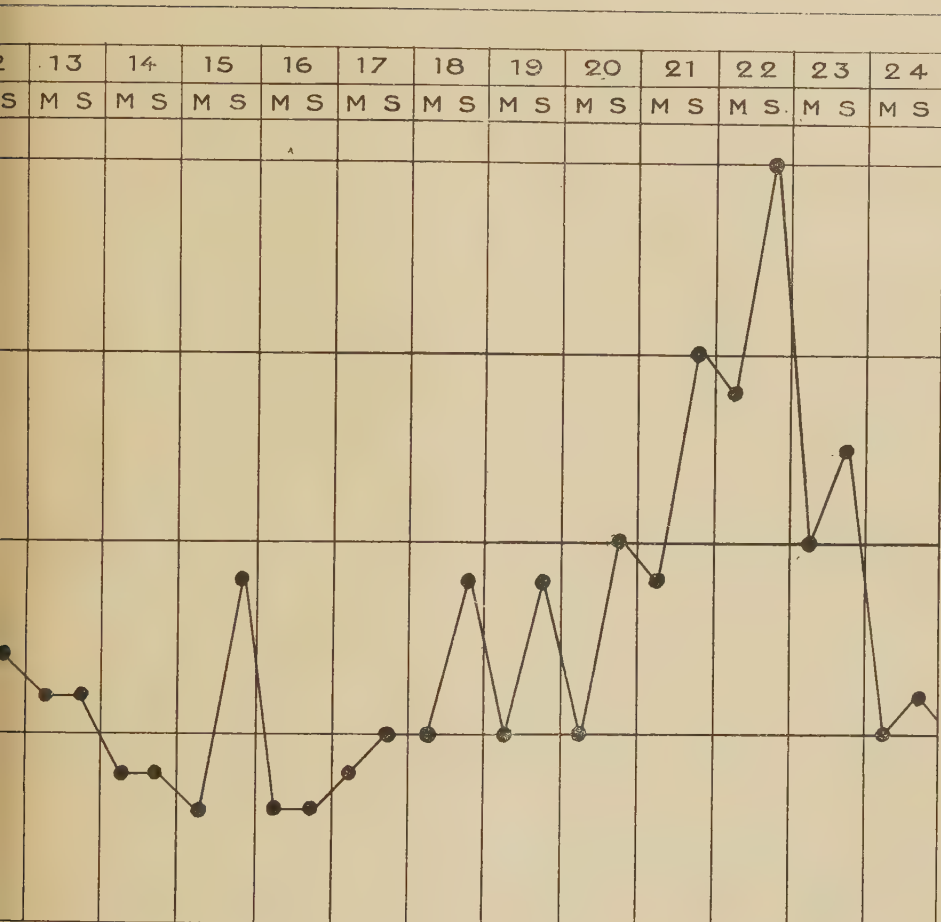
4^e EXPÉRIENCE: *Cas n° 6.*

Le 2 février, trois enfants, en incubation de rougeole, entrent dans une salle d'hôpital; le soir même l'éruption apparaît. Le 6, nous injectons 11 cc. de pseudo-globulines à un sujet de 3 ans et demi qui fait une rougeole le 20 mars au lieu d'être préservé comme nous le pensions.

L'incubation est à peine prolongée, 17 à 18 jours. L'invasion est seulement marquée par une élévation thermique à 38° à la période d'éruption; l'exanthème et l'énanthème sont légers et l'état général est bon. Les jours suivants il y a très peu de température comme l'indique la courbe ci-jointe. L'action des pseudo-globulines est nette puisque nous avons tous les signes d'une rougeole modifiée par le sérum.

Cette rougeole modifiée entraîne cependant une immunité antimorbillieuse certaine puisque l'enfant se trouvera par la suite à plusieurs reprises en contact





↑
ÉRUPTION

avec des rougeoleux et ne contractera pas à nouveau cette maladie (voir figure 1).

5^e EXPÉRIENCE: *Cas n° 7.*

Une fillette de 5 ans et demi, contaminée le 2 février dans les mêmes conditions que dans l'expérience précédente, reçoit le 6 une injection de 17 cc. de pseudo-globulines, dose encore faible. Elle présente une éruption le 22 février alors que nous la croyions immunisée. L'incubation peu prolongée dure 19 jours. A la période d'éruption, on trouve peu de macules sur le tronc et les membres, la face est la plus atteinte. Il y a un léger catarrhe oculaire, mais l'appétit reste bon et l'enfant est peu abattue. Le fait le plus saillant dans cette rougeole modifiée est la température, qui montée à 40° tombe à 37° le surlendemain de l'éruption. On peut l'expliquer par le fait que cette enfant, comme tous ceux que nous avons cherché à protéger à l'hôpital, sont en traitement pour des causes diverses. La courbe de température montre que cette fillette fait souvent des clochers thermiques (voir figure 2).

6^e EXPÉRIENCE: *Cas n° 8, 9, 10, 11, 12.*

Dans un village du Loir-et-Cher, sévit une grave épidémie. Le 9 février, un cas de rougeole apparaît dans le proche entourage de trois enfants âgés chacun de 4, 4, et 5 ans.

Nous leur injectons 14, 14 et 15 cc. de pseudo-globulines. Nous obtenons les préventions escomptées.

Des témoins qui n'ont reçu aucune substance protectrice sont tous contaminés. Le 15 février, l'un d'eux ha-

bitant près de 2 enfants de 3 et 6 ans, présente une éruption. Le jour même, nous injectons 10 et 16 cc. de pseudo-globulines aux deux enfants en contact étroit avec ce rougeoleux.

L'enfant de 3 ans est préservé mais celui de 6 ans contracte la rougeole le 24 février, alors que nous comptons sur deux préventions. Cette rougeole, à vrai dire, est modifiée: température maximum à 37° 8 et très bon état général.

Il faut insister sur la date de l'éruption de ce dernier sujet: 24 février. Nous supposons qu'il était contaminé par le rougeoleux qui a eu l'éruption le 15. Nous nous sommes donc trompés de contaminateur, ce qui est normal en temps d'épidémie; en réalité, notre sujet était déjà, au moment de l'injection, en incubation depuis 6 jours et nous ne pouvions donc réaliser qu'une atténuation.

*
**

En résumé, nous avons injecté 12 enfants dans des conditions qui nous faisaient espérer onze préventions absolues et une atténuation. En réalité, nous avons obtenu seulement 8 préventions et 4 atténuations. La cause nous semble résider dans le fait que, ne possédant qu'une quantité relativement réduite de pseudo-globulines, nous avons injecté des doses un peu faibles pour obtenir des préventions absolues.

Il n'en est pas moins vrai que la solution de pseudo-globulines contient bien les immunisines qui se trouvent dans le sang total des anciens rougeoleux.

TABLE

Utilisation des pseudo-Globulines extraites du sérum

NOMS	AGES	DATE d'éruption du conta- minateur	DATE d'injection sous- cutanée	DOSES injectée
1. D. JEAN	2 ans $\frac{1}{2}$	2 et 4 Fév.	3 Février	9 cc.
2. B. EDMOND	10 mois	3 Février	3 Février	6 cc.
2 bis —	—	17 Février	N'a pas été réinjecté	N'a pas été réinjecté
3. F. COLETTE	14 mois	3 Février	3 Février	7 cc.
3 bis —	—	17 Février	N'a pas reçu de sérum	N'a pas reçu de sérum
4. B. JACQUES	16 mois	3 Février	3 Février	7 cc.
5. S. CLAUDE	4 ans	5 Février	4 Février	13 cc. dose insuffisante
6. S. ALEXIS	3 ans $\frac{1}{2}$	Entrée des trois conta- minateurs le 2 Février	6 Février	11 cc. dose insuffisante

anciens rougeoleux par la méthode de l'électro-osmose

TAUX de concen- tration des pseudo- globulines	DOSES équivalentes de sérum d'anciens rougeoleux qu'il eut fallu injecter	MODE de conta- mination	REACTIONS après l'injection	RESULTATS espérés	RESULTATS obtenus
2,3	30 cc.	salle hôpital de douteux, en box indi- viduels.	Le lendemain et pendant 48 heures température à 38°, enflure locale sans autres réactions inflammatoires	Prévention	Prévention
2,3	18 cc.	salle hôpital box	Nulle	Prévention	Prévention
N'a pas été réinjecté	N'a pas été réinjecté	— id. —		Prévention	Prévention
— id. —	20 cc.	— id. —	— id. —	Prévention	Prévention
N'a pas reçu le sérum	N'a pas reçu de sérum	— id. —		Prévention	Prévention
— id. —	20 cc.	— id. —	— id. —	Prévention	Prévention
— id. —	40 cc.	— id. —	— id. —	Prévention	Atténuation Eruption le 1 ^{er} Mars (incubation de 25 jours) Invasion inaperçue pas de catarrhe oculo-nasal, très bon état général max. de tempéra- ture 37°5 donc " rougeole modifiée "
— id. —	40 cc.	— id. —	— id. —	Prévention L'enfant a été depuis cette rou- geole très at- ténuée en contact avec d'autres rou- geoleux, était immunisé.	Atténuation Eruption le 20 Mars Eruption compor- tant quelques rars éléments colorés, pas de catarrhe oculo- nasal, température max. 38° donc " rougeole modifiée "

TABLEAU

NOMS	AGES	DATE d'éruption du conta- minateur	DATE d'injection sous- cutanée	DOSES injectées
7. G. GINETTE	5 ans $\frac{1}{2}$	Entrée des contami- nateurs le 2 Février, sortie le 5.	6 Février	17 cc. dose insuffisan
8. A. JEAN-PIERRE	4 ans	9 Février	12 Février	14 cc.
9. B. HUGUETTE	4 ans	9 Février	12 Février	14 cc.
10. L. MICHEL	5 ans	9 Février	12 Février	15 cc.
11. B. ADA	3 ans	15 Février	15 Février	10 cc.
12. L.	6 ans	15 Février date erronée d'après la date de l'éruption de l'en- fant contaminé qui a eu lieu le 24 Février, mais la date était difficile à apprécier, le village étant entièrement contaminé	15 Février	16 cc.

uite)

AUX concentration pseudo- bulines	DOSES équivalentes de sérum d'anciens rougeoleux qu'il eut fallu injecter	MODE de conta- mination	REACTIONS après l'injection	RESULTATS espérés	RESULTATS obtenus
2,3	60 cc.	salle hôpital avec box	Nulle	Prévention	Atténuation Eruption le 22 Février Invasion marquée surtout par la tem- pérature élevée à 40°, mais l'enfant entrée le 1 ^{er} février avait déjà fait deux crochets sembla- bles. Eruption marquée surtout à la face. Peu d'élé- ments sur le corps. Catarrhe oculaire. Quelques râles à l'auscultation.
id. —	40 cc.	milieu familial	Nulle	Prévention	Prévention
id. —	— id. —	— id. —	Nulle	Prévention	Prévention
id. —	50 cc.	— id. —	Nulle	Prévention	Prévention
id. —	30 cc.	— id. —	Nulle	Prévention	Prévention
id. —	60 cc.	— id. —	Nulle	Atténuation	Atténuation Eruption le 24 Février temp. max. à 37°8 très bon état général. donc « rougeole modifiée »

CONCLUSIONS

1. Nous avons fractionné le sérum d'anciens rougeoleux en ses protéines par trois procédés différents: le sulfate d'ammoniaque (procédé KARELITZ), l'acétone (procédé PIETTRE) et l'électro-osmose (procédé CLIN).

Il est possible par ces trois méthodes d'extraire du sérum d'anciens rougeoleux les protéines sur lesquelles sont fixées les immunisines antimorbilleuses et de les concentrer à un taux préalablement choisi. Nous pouvons ainsi injecter à un sujet en incubation de rougeole, sous un volume égal ou même inférieur à celui du sérum de convalescent généralement employé, des substances protectrices qui, suivant l'éventualité désirée, produisent la séro-prévention absolue ou la séro-atténuation.

2. L'extraction des globulines du sérum d'anciens rougeoleux par le sulfate d'ammoniaque (méthode KARELITZ) est assez délicate. La solution de ces globulines est efficace, mais l'aspect en est peu séduisant. Enfin, elle entraîne parfois des réactions locales douloureuses.

3. Les albumines extraites du sérum d'anciens rougeoleux par l'acétone (procédé PIETTRE) sont très actives, ne provoquent aucune réaction et donnent des solutions aussi limpides que le sérum lui-même.

La fraction des protéines, dénommée « globuline » par M. PIETTRE, contient beaucoup moins d'immunisines que la fraction « albumine »; elle n'en est cependant pas dépourvue, et il nous semble logique de ne pas séparer ces deux protéines, pour éviter une perte d'immunisines si faible soit-elle. D'autre part, la technique s'en trouve simplifiée et les manipulations réduites au minimum.

Enfin, cette méthode présente le grand avantage de conserver facilement les protéines à l'état sec, ce qui permet un stockage sous un faible volume et une parfaite conservation.

4. La méthode de séparation des protéines par l'électro-osmose demande fort peu de manipulations, malheureusement elle nécessite une instrumentation qui n'est pas toujours facile à réaliser dans un laboratoire; elle se prête plus à une production industrielle qu'à des essais sur des quantités généralement réduites.

*
**

En résumé, les diverses protéines extraites et concentrées par ces trois procédés nous ont donné d'excellents résultats pour la prévention ou l'atténuation de la rougeole; on peut, suivant les cas, utiliser l'une ou l'autre de ces méthodes qui chacune ont leurs mérites.

Notre préférence va plutôt à la méthode d'extraction par l'acétone (PIETTRE) en raison de sa simplicité et de son exécution toujours possible dans un laboratoire.

Elle permet, en outre, la conservation à l'état sec, sans altérations, de la protéine immunisante.

Vu: *Le Doyen,*

A. BAUDOIN.

Vu: *Le Président de Thèse,*

Robert DEBRÉ.

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Gilbert GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHMARINE et PONAMAREFF (A.-W.): Sur la concentration des sérums antitoxiques. (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, T. XCIX, p. 694, 1928.)
- ARCAND: Les protéines humorales. (Librairie le François, 1930.)
- ATKINSON: The fractional precipitation of the globulin and albumin of normal horse's serum and diphteria antitoxic serum, and the antitoxic strength of the precipitates. (*Journal of Experimental Medecine*, t. V, p. 67, 1901.)
- BANZHAF et GIBSON (R.): The fractional precipitation of antitoxic serum. (*The Journal of Biological Chemistry*, T. III., p. 252-263, septembre 1907.)
- BESREDKA (R.): Essai d'épuration des sérums thérapeutiques. (Comptes rendus de l'Académie des Sciences du 28 juin 1920, p. 1628.)
- BIELHER (M. de): Contribution à l'étude de la valeur prophylactique et thérapeutique de l'extrait globulin placentaire dans la rougeole, la scarlatine et les oreillons. (*Archives de Médecine des Enfants*. T. 42, n° 1, p. 29, 33, janvier 1939.)

BONNET (H.): La séro-prophylaxie de la rougeole. (*Bulletin de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut d'Hygiène de Paris*, 1927, n° 1.)

BONNET (H.): Voir Débré.

BRIEGER et KRAUSE: Neuer Beitrag zur Konzentrierung der Immunkörper im Diphtherieserum. (*Berlin, Klinische Wochenschrift*, 29 juillet 1907, p. 946.)

BRUNNER et PINKUS: Contribution à la préparation des antitoxines. Nouveau procédé de préparation des sérums médicaux particulièrement du sérum diphtérique. (*Biochemische Zeitschrift*, T. V, août 1907, p. 381, 393.)

CROS-DECAM: La prévention de la rougeole par le sang ou le sérum d'anciens rougeoleux. (*Thèse*, Paris, 1920.)

DEBRE (R.): Séro-prophylaxie de la rougeole et ses applications pratiques. (*Monde Médical*, Paris 1^{er}, 15 novembre 1925, 35^e année, n° 677, p. 882.)

DEBRE (R.): Prophylaxie de la rougeole. (*Vie Médicale*, n° 2, 25 janvier 1929, p. 97.)

DEBRE (R.): Sur la lutte contre la contamination intérieure dans les Hôpitaux. Nécessité et efficacité d'un service spécial. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, T. 116, n° 30, 13 octobre 1936.)

DEBRE et BONNET (H.): Accidents consécutifs à l'injection à l'homme de sérum humain. (Comptes rendus de la *Société de Biologie*, 4 juillet 1925, T. XCIII, p. 331.)

DEBRE, BONNET et BROCA: Inhibition locale de l'éruption morbillieuse par l'injection préalable de sérum de convalescent. (Comptes rendus de la *Société de Biologie* du 9 juin 1923, p. 70.)

DEBRE, BONNET et BROCA: Emploi du sérum de convalescent en injection préventive dans un cas de rou-

geole congénitale. (*Bulletin de la Société de Pédiatrie* du 10 juillet 1923, p. 285.)

DEBRE, BONNET et BROCA: Rougeole modifiée par la séro-atténuation et immunité morbilleuse. (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, Paris, mars 1928.)

DEBRE, BONNET, BROCA, FLORAND et CROS-DECAM: Séro-atténuation et immunité vis-à-vis de la rougeole. (*Bulletin et Mémoires de la Société des Hôpitaux de Paris*, 13 juin 1930, n° 21.)

DEBRE, BONNET et CROS-DECAM: Prophylaxie de la rougeole. (*Revue d'Hygiène*, février 1926.)

DEBRE, BONNET et CROS-DECAM: Fonctionnement du laboratoire de séro-prophylaxie de l'hôpital des Enfants-Malades. (*Revue d'Hygiène et de Biol. Sanit.*, 5 janvier 1926, T. XLVIII, n° 1, p. 24.)

DEBRE, RAVINA, BONNET et Mlle BENOIST: La rougeole modifiée par l'injection préventive de sérum de convalescent. (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 9 février 1923, p. 226.)

DEBRE et JOANNON: Le sérum de convalescent de rougeole, ses propriétés et son utilité pratique. (*Journal Médical Français*, octobre 1933, t. XII, n° 10, p. 422.)

DEBRE et JOANNON: La rougeole, épidémiologie, immunologie, prophylaxie. (Massou et C^{ie}, Paris, 1926.)

DEBRE et JOANNON: Pratique de la séro-prévention et de la séro-atténuation de la rougeole. (*Revue d'Hygiène et de Pol. Sanit.*, n° 8, août 1923, p. 705.)

DEBRE, JOANNON, BONNET et CROS-DECAM: Emploi du sang et du sérum d'adulte ayant eu la rougeole autrefois pour la prévention de cette maladie. (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* du 14 mai 1925, n° 16, p. 682.)

DHERE C.:

- 1) Sur l'électrodialyse: *Biochemische Zeitschrift*, t. 153, p. 504, 1924.)

- 2) Electrodialyse en biochimie. (*Bulletin de la Société de Chimie Biologique*, t. 8, p. 604, 1926.)
- EATON (M.-D.): Newhaven Conn. Purification and concentration of Diphtheria toxin: description of new procedure. (*Journal of Bacteriology, Baltimore*, 31, p. 323, 440, avril 1936.)
- EISLER et SPIEGEL-ADOLF (M.): Versuche zur Konzentrierung antikörperhaltiger sera mit hilfe physialisch-chemischer Methoden Electrodialyse und Adsorption. (*Biochemische Zeitschrift*, 204, 1929, p. 28, 45.)
- ERNST, COOLIDGE UND COOK: *Baumgartens Jahresbericht*, 1838, p. 242.
- FELTON (L.-D.): Concentration of pneumococcus antibody. (*Journal infect. dis.*, T. XLIII, déc. 1928.)
- GIBSON: (*Collected Studies Research Labo dep. Health, New-York*, I, 26, 1905.)
- GIBSON (R.-B.): The concentration of antitoxin for therapeutic use. (*The Journal of Biological Chemishy*, T. I, p. 161, 170, janvier 1906.)
- GIEMSA et GODOY: Filtration et recherches tendant à obtenir une concentration du sérum antidiphthérique. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* (Rio de Janeiro).
- GODLEWSKI: Le sérum paternel. Observations chimiques et épidémiologiques de ses effets immunisants dans la rougeole. (*Journal Médical Français*, T. XII, n° 10, oct. 1923, p. 431.)
- HATA E.: De l'application du procédé de séparation de Rossi à la concentration des substances actives du sérum. (*Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektions, Frankbeiten originale I.*, T. XLVIII, p. 243, 206, 3 octobre 1908.)
- HODAC-AN: Contribution à l'étude des protéines sériques et en particulier de la myxoprotéine. (Librairie Le François, Paris.)

- HOMER A: An improved method for the concentration of antitoxic sera. (*The Journal of Hygien.*, Cambridge, 1916, XV, p. 388, 440.)
- KARELITZ (S.): Globulin extract of immune adult serum in prophylaxis. (*Proceedings of the Society for experimental biology and Medecine*, 31 avril 1934, p. 793, 796.)
- KARELITZ (S.): Prophylaxis against measles with the globulin fraction of immune adult serum. (*American Journal of Diseases of Children*, avril 1938, vol. 55, p. 768, 775.)
- KARELITZ (S.), GREENWALD (C.-K.) et KLEIN (A.-J.): Une méthode de dosage des globulines placentaires dans la prophylaxie de la rougeole. (*Proceedings of the Society for experimental biology and Medecine*, 1935. (*The Journal of Pediatrics*, 10, 1937.)
- KOHN (J.), KLEIN (I.) et SCHWAZ (H.): Treatment of preeruptive measles with convalescent serum. (*The Journal of the American Medical Association*, t. III, 1938, p. 236.)
- LEON-BERNARD: Rapport sur la séro-prophylaxie de la rougeole. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, t. XCII, p. 1495, 30 décembre 1924.)
- MAC KHANN, C.F. et Chu, FUTANG: Use of placental extract in prevention et modification of measles. (*American Journal of diseases of Children*, vol. 45, p. 475-479, March 1933.)
- MAC KHANN C.F. et Chu, FUTANG: Antibodies in placental extracts. (*Journal of infections diseases*, mars-avril 1933.)
- MAC KHANN, C.F., GREEN, A.A., ECKELS, L.E. et DAVIES, J.A.V: Immunological applications of placental extracts; effectiveness by oral administration. (*Annals of Internal Medecine*, vol. 9, n° 4, octobre 1935.)

MORSE (H.-W.) et PIERCE (G.-W.): *Zeitschrift f. physikalische chem.*, XIV, 1903, p. 606.)

STUART MUDD, EARL (W.), FLOSDORFF, HARRY EAGLE, STOKES (J.) et MAC GUINNESS (C.): Preservation and concentration of human serum for clinical use. (*The Journal of the american association* du 19 septembre 1936, 107.)

NICOLLE (Ch.) et CONSEIL: Pouvoir préventif du sérum d'un malade convalescent de rougeole. (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, t. XLII, 12 avril 1918, p. 337.)

NICOLLE et CONSEIL: Prévention de la rougeole par l'inoculation du sérum ou du sang des convalescents. (*Archives des Instituts Pasteur de l'Afrique du Nord*, 1921, t. I, p. 193.)

NOBECOURT et PARAF: Prophylaxie de la rougeole par les injections préventives de sérum de convalescent. (*Presse Médicale* du 10 juin 1932.)

OHYAMA (S.): Essai de concentration et de purification du sérum antidiphthérique. (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 9 avril 1932, t. CIX, p. 1089.)

ORNSTEIN: Ueber die verteilung der antitoxine in serum globulin mit besonderer Rücksicht auf die serumreinigung und konzentration durch electrosmose. (*Zeitschrift für Immunitäts forschung exper therap*, 57, 1928, p. 507, 522.)

PARK (W.-H.) et BINFORD THRONE: Resultats de l'emploi de l'antitoxine diphthérique raffinée (concentrée) d'après le procédé de Gilson. (*American Journal of the Med. sc.*, novembre 1906.)

PICK (E.-P.): *Beiträge z. Chem. Physiol. u. Path.*, i, p. 351, 1901.

RAMON (G.): Sérums antidiphthérique et tétanique purifiés. (*Journal Médical Français*, octobre 1926, p. 387.)

RONGET (D.): Le sérum antidiphtérique purifié par électro-osmose. Etude biochimique et thérapeutique. *Thèse*, Paris, 1934.)

ROSSI: (*Malys Jahresbericht*, 1905.)

RUPPEL (W.-C.): Das Verhalten von Eiweiss und antitoxin gogenüber dem elektrischen strom, etc... (*Berichte d. D. Pharmaceut. Gesell.*, XXX, 1920, p. 314.)

SEDAILLAN et LOISELEUR: Sur la concentration et la désalbumination du sérum antidiphtérique. (Comptes rendus de la *Société de Biologie*, Lyon, 19 avril 1926.)

STILLMUNKES (A.): Les sérums de convalescents, leur emploi dans la prophylaxie et le traitement des maladies infectieuses. (Paris, Doin, 1936.)

STODEL (G.) et BOURDIN (A.): Flocculation des fractions protéiques isolées du sérum antidiphtérique. (Comptes rendus de la *Société de Biologie* n° 16, t. CX, 7 mai 1932, p. 32.)

TALHIMER (W.): Simple inexpensive method for concentrating serum under sterile conditions. (*Proceedings of the Society for experimental biology and medicine*, 37, p. 639-41, janvier 1938.)

WERNICKE (R.): Electrodialyse du sérum antidiphtérique du cheval. (*Réunion biologique de Buenos-Ayres* du 8 septembre 1922.)

WERNICKE et MODERN F. Précipitation des globulines actives par électrodialyse des sérums antitoxiques. (Comptes rendus de la *Société de Biologie*, t. XCV, p. 807, 1926.)

PIETTRE M.- Recherches chimiques sur les sérums thérapeutiques (Archivos do Instituto Vital Brazil T. I Juillet 1923).

PIETTRE M.- Biochimie de l'hémolyse (Archives de pathologie comparée - 1927).

PIETTRE M.- Biochimie de l'agglutination (Archives de pathologie comparée - 1930).

PIETTRE M.- Biochimie des protéines - des protéines humorales au protoplasma par la méthode à l'acétone aux basses températures (Bailliére - 1937).

